

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10524

研究課題名(和文) Compromised hostでの免疫不全の病態解析と高度侵襲対策

研究課題名(英文) Pathophysiological analysis of immunodeficiency in critical illness

研究代表者

小野 聡 (ONO, SATOSHI)

東京医科大学・医学部・兼任教授

研究者番号：30531355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：大手術後や外傷後は著明な炎症反応が引き起こされるが、その後には免疫機能低下による易感染状態になる。その際、感染を引き起こすと重症化し敗血症の病態に陥ることが多い。現在敗血症時の免疫麻痺状態に対して有効な治療法が存在しない。我々は敗血症性免疫不全の病態を解析しその対策を講じることが敗血症患者の長期予後を改善することができると考えている。その一つの方法として、現在癌治療において効果を認めている免疫チェックポイント阻害薬や血液浄化療法、特にエンドトキシン吸着療法が有効と考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題は、compromised hostに対する高度手術侵襲や重症敗血症などの外科侵襲によって引き起こされる重篤な病態、特に免疫麻痺について、免疫担当細胞の機能を網羅的に分析し、その発生機序や重症度、短期・長期予後を予測し、さらには予測因子の解析から新規治療法の確立を目指すことが重要な点である。さらに本研究で予想される結果は、外科的侵襲患者の免疫機能を前もって評価し術後感染症、さらには重症敗血症患者の生命予後を予測しその対策を講じるために有用な免疫学的因子を明らかにすることが可能な研究である。

研究成果の概要(英文)：After major surgery or trauma, a marked inflammatory response is triggered, which is followed by a state of easy infection due to a weakened immune system. If infection occurs, the patient often becomes severely ill and develops sepsis. Currently, there is no effective treatment for the immune paralysis that occurs during sepsis. We believe that analyzing the pathogenesis of septic immunodeficiency and implementing countermeasures can improve the long-term prognosis of septic patients. We believe that immune checkpoint inhibitors, which are currently effective in the treatment of cancer, and blood purification therapy, especially endotoxin adsorption therapy, may be effective as a way to improve the long-term prognosis of septic patients.

研究分野：外科学

キーワード：外科侵襲 敗血症 免疫麻痺 エンドトキシン吸着療法

1. 研究開始当初の背景

大手術後や外傷後は著明な炎症反応が引き起こされるが、その後には免疫機能低下による易感染状態になる。その際、感染を引き起こすと重症化し敗血症の病態に陥ることが多い。現在敗血症時の免疫麻痺状態に対して有効な治療法が存在しない。我々は敗血症性免疫不全の病態を解析しその対策を講じることが敗血症患者の長期予後を改善することができると考えている。その一つの方法として、現在癌治療において効果を認めている免疫チェックポイント阻害薬や血液浄化療法、特にエンドトキシン吸着療法が有効と考えている。

本研究課題は、compromised host に対する高度手術侵襲や重症敗血症などの外科侵襲によって引き起こされる重篤な病態、特に免疫麻痺について、免疫担当細胞の機能を網羅的に分析し、その発生機序や重症度、短期・長期予後を予測し、さらには予測因子の解析から新規治療法の確立を目指すことが重要な点である。さらに本研究で予想される結果は、外科的侵襲患者の免疫機能を前もって評価し術後感染症、さらには重症敗血症患者の生命予後を予測しその対策を講じるために有用な免疫学的因子を明らかにすることが可能な研究である。

2. 研究の目的

大手術、外傷などの外科的侵襲後の過剰な炎症反応とともに生じる免疫機能低下による易感染状態、さらには重症感染症や敗血症の病態について免疫機能を評価することにより、新しい治療戦略の確立や生命予後改善効果を目指した新たな周術期管理を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1). 臨床検討

手術侵襲が最も高度な食道癌手術症例を対象に術後合併症発症に関与しているであろう背景因子や炎症性メディエータについて解析した。また ICU 入室高度手術侵襲患者を対象に CD4 陽性 T 細胞における PD(programmed death)-1 発現やそれに占める制御性 T 細胞(Treg)の割合について検討した。さらにグラム陰性菌感染が疑われる敗血症性ショック患者を対象に、グラム陰性桿菌の毒素であるエンドトキシンを吸着するカラムを用いた血液浄化療法(PMX)を施行し CD4 陽性 T 細胞やそれに占める Treg 割合、末梢血単核球での IFN- γ 産生能の変化について解析した。

(2). 実験的検討 マウスを用いて放射線胸部照射モデルを作成し、放射線照射 2 週間後に非致死量のエンドトキシンを投与し急性肺障害モデルを作成し、肺組織での HMGB-1 (high mobility group box chromosomal protein-1)発現や肺胞洗浄液中濃度について検討した。

ラットに大腸菌(E. coli)静脈内投与による敗血症モデルを作成し、肝臓での生菌数や肝単核球での IFN- γ 産生能などについて検討するとともに、PMX の有効性について検討した。

4. 研究成果

(1). 臨床検討

進行食道癌手術患者で術前化学放射線療法をした症例では、術前 HMGB-1 高値症例が多変量解析で有意に術後肺炎などの呼吸器合併症が多かった。また ICI 入室高度手術症例患者では、術前抗癌剤治療患者、透析患者では術前から PD-1 発現 CD4 陽性 T 細胞が多く免疫麻痺状態にあることが推察された。さらに術後感染性合併症を起こした症例では、術前の PD-1 発現 CD4 陽性 T 細胞が多いことに加え、術後 CD4 陽性 T 細胞に占める Treg の割合が有意に多く、感染が制御されるまでは高値で推移した。

同様の検討を ICU 入室敗血症患者を対象に行なった。その結果、敗血症患者ではリンパ球数、CD4 陽性細胞数が健常人に比べ有意に低下しているが、CD4 陽性細胞に占める Treg の割合は有意に高値で、高値で推移する症例は予後不良であった。

また敗血症性ショック患者に PMX を施行した症例では、PMX 施行前後で Treg が有意に減少していること、末梢血単核球での IFN- γ 産生能有意に改善していることが明らかになった。尚、PMX 施行 24 時間後に Treg が低値で推移している症例は予後良好であったが、再上昇する症例は予後不良であった。

(2). 実験的検討

放射線胸部照射マウスでは、肺組織における免疫染色において HMGB-1 が著明に発現し、肺胞洗浄液中 HMGB-1 濃度が高値であった。現在、HMGB-1 を抑える可能性がある薬剤で治療効果を検討

中である。

ラットに投与された大腸菌は肝臓内に生菌として存在し、肝単核球での IFN- γ 産生能は正常肝に比べ著明に低下していた。そこでエンドキシンを吸着するカラムを用いて体外循環を行いその有効性について検討した。その結果、エンドキシン吸着カラムを 1 時間回すことによって、肝臓内の大腸菌が著明に減少していること、また肝単核球での IFN- γ 産生能が著明に改善していることが明らかになった。

これらの結果からグラム陰性菌感染による重症症例に対するエンドキシン吸着療法は、循環動態の改善だけでなく、肝臓を中心とした生体防御能を改善する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsujiimoto H, Kobayashi M, Sugasawa H, Ono S, Kishi Y, Ueno H.	4. 巻 40
2. 論文標題 Potential mechanisms of tumor progression associated with postoperative infectious complications	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer and Metastasis Reviews	6. 最初と最後の頁 285-296
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 島内貴弘、小野 聡	4. 巻 55
2. 論文標題 術後臓器不全におけるメディエータ制御	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 外科と代謝・栄養	6. 最初と最後の頁 22-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小野 聡、青笹季文、岩本一亜、辻本広紀	4. 巻 43
2. 論文標題 癌患者における手術侵襲と炎症コントロール	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 消化器外科	6. 最初と最後の頁 1267-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小野 聡、辻本広紀	4. 巻 43
2. 論文標題 術前検査 免疫学的評価	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 消化器外科 術前・術後管理必携	6. 最初と最後の頁 590-94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsujimoto H, Horiguchi H, Matsumoto Y, Takahata R, Shinomiya N, Yamori T, Miyazaki H, Ono S, Saitoh D, Kishi Y, Ueno H.	4. 巻 9
2. 論文標題 A potential mechanism of tumor progression during systemic infections via the hepatocyte growth factor (HGF)/c-Met signaling pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin. Med	6. 最初と最後の頁 2074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9072074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsujimoto H, Horiguchi H, Takahata R, Ono S, Yaguchi Y, Nomura S, Ito N, Harada M, Nagata H, Ishibashi Y, Kouzu K, Tsuchiya S, Itazaki Y, Fujishima S, Kishi Y, Ueno H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Impact of perioperative high mobility group box chromosomal protein 1 expression on long-term outcomes in patients with esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gastroenterological and Hepatology	6. 最初と最後の頁 788-794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14854	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 秋元寿文、小野 聡	4. 巻 74
2. 論文標題 特集：消化器・一般外科における感染対策・周術期管理 外科侵襲と生体反応-サイトカインを中心に	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 手術	6. 最初と最後の頁 1671-79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小野 聡	4. 巻 27
2. 論文標題 特集：救急治療領域の炎症と凝固障害 プロカルシトニン	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 炎症と免疫	6. 最初と最後の頁 144-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小野 聡、青笹季文、蒲池良平、岡崎幸生	4. 巻 74
2. 論文標題 すぐに使える周術期管理マニュアル V.特殊な治療手技 血液浄化療法・PMX-DHP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床外科74	6. 最初と最後の頁 344-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小野 聡	4. 巻 22
2. 論文標題 腹部救急疾患と敗血症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 久喜市医師会報	6. 最初と最後の頁 2-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satoshi Ono, Hironori Aosasa, Shuichi Hiraki, Suefumi Aosasa	4. 巻 2
2. 論文標題 Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Gastroenterol Surg	6. 最初と最後の頁 351-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura S, Tsujimoto H, Aosasa S, Saitoh D, Has K, Ono S, Yamamoto J, Ueno H	4. 巻 224
2. 論文標題 Impact of angiotensin-converting enzyme 2 levels on postoperative pneumonia after esophagectomy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Surg Res	6. 最初と最後の頁 200-206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 須田慎吾、小野 聡、奈倉武郎、池田寿昭	4. 巻 33
2. 論文標題 敗血症診療ガイドラインとARDS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 呼吸器内科	6. 最初と最後の頁 84-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 池田寿昭、小野 聡、須田慎吾	4. 巻 30
2. 論文標題 DICのすべて ISTH DIC診断基準	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 救急・集中治療	6. 最初と最後の頁 188-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takagane A, Mohri Y, Konishi T, Fukushima R, Noie T, Sueyoshi S, Omura K, Ono S, Kusunoki M, Mochizuki H, Sumiyama Y	4. 巻 104
2. 論文標題 Randomized clinical trial of 24 versus 72 h antimicrobial prophylaxis in patients undergoing open total gastrectomy for gastric cancer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brit J Surgery	6. 最初と最後の頁 e158-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小野 聡、池田 寿昭	4. 巻 29
2. 論文標題 特集：エキスパートに学ぶ輸液管理のすべて 重症患者に対する輸血療法のタイミング	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 救急・集中治療	6. 最初と最後の頁 932-937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 22件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 侵襲と生体反応
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会(神戸) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 免疫抑制細胞集団に注目した新規敗血症治療戦略-PMXの役割について-
3. 学会等名 第34回日本外科感染症学会総会・学術集会(小倉) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 急性汎発性腹膜炎手術の周術期管理
3. 学会等名 腹部重症感染症の治療戦略webセミナー(横浜) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 侵襲と生体反応
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会(名古屋) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 腹腔内感染から派生する臓器障害の病態と治療
3. 学会等名 日本救急医学会総会・学術集会（岐阜）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 消化器外科疾患での敗血症とDICの治療戦略
3. 学会等名 福島消化器外科フォーラム2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小野 聡、青笹季文、辻本広紀、島内貴弘、秋元寿文、宮田剛彰、志田晴彦
2. 発表標題 （ワークショップ）敗血症性免疫不全の病態解明と新規治療法
3. 学会等名 第81回日本臨床外科学会総会（高知）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 がん手術患者の周術期免疫能と長期予後
3. 学会等名 群馬侵襲治療フォーラム(前橋)（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 外科侵襲学からみたsepsis患者の長期予後
3. 学会等名 高知重症感染症セミナー（高知）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 血液凝固線溶系とがん手術患者の長期予後
3. 学会等名 第4回山陰外科DICフォーラム（米子）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 外科侵襲学からみた癌・敗血症患者の長期予後
3. 学会等名 第8回埼玉西部敗血症治療セミナー（川越）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 消化器疾患での敗血症とDICの治療戦略
3. 学会等名 日本消化器病学会九州支部例会（宮崎）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野 聡、須田慎吾、奈倉武郎、木村暁史、池田寿昭
2. 発表標題 (パネルディスカッション) 敗血症性免疫不全対策としてのエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)の意義に関する基礎的研究
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会(幕張)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 聡、須田慎吾、奈倉武郎、池田寿昭
2. 発表標題 (シンポジウム) 血液浄化療法と免疫 敗血症性免疫不全対策としての血液浄化療法の意義
3. 学会等名 第29回日本急性血液浄化学会学術集会(名古屋)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 周術期管理の進歩はがん手術患者の長期予後を改善するか
3. 学会等名 第4回南多摩外科感染症研究会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 血液凝固線溶系とがん手術患者の長期予後
3. 学会等名 Thoracic Surgery Thrombomodulin Seminar(広島)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 外科侵襲学からみたsepsis患者の長期予後
3. 学会等名 北里集中治療カンファランス(北里大学) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 血液凝固線溶系とがん手術患者の長期予後
3. 学会等名 第5回北海道Acute Care Academy (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 周術期管理とがん手術患者の長期予後
3. 学会等名 第7回臨床外科ジョイントフォーラム(新宿) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 がん手術患者の周術期免疫能と長期予後
3. 学会等名 第84回千葉県外科医会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 (外科感染症入門講座) 外科術前術後の免疫能と術後合併症
3. 学会等名 第31回日本外科感染症学会総会学術集会(大阪) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小野 聡、須田慎吾、奈倉武郎、上野琢哉、池田寿昭
2. 発表標題 集中治療と感染症 外科的感染症のDNA診断・血清診断の有用性
3. 学会等名 第44回日本集中治療医学会学術集会(札幌) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野 聡、須田慎吾、奈倉武郎、池田寿昭
2. 発表標題 敗血症性免疫不全の病態解析と新たな治療戦略
3. 学会等名 第45回日本救急医学会総会・学術集会(大阪)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 敗血症性免疫不全の病態と今後の治療戦略
3. 学会等名 第22回新都心集中治療カンファレンス(新宿) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 sepsisの新しい定義とDIC対策
3. 学会等名 5回埼玉東部敗血症治療セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 消化器外科周術期の感染管理
3. 学会等名 多摩感染症セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小野 聡
2. 発表標題 急性汎発性腹膜炎手術の周術期管理
3. 学会等名 第72回日本消化器外科学会総会(金沢)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	尾田 高志 (ODA TAKASHI) (90531187)	東京医科大学・医学部・教授 (32645)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木下 学 (KINOSHITA MANABU) (70531391)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・免疫・微生物学・教授 (82406)	
研究分担者	宮崎 裕美 (MIYAZAKI HIROMI) (30531636)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・防衛医学研究センター 外傷研究部門・助教 (82406)	
研究分担者	山田 宗治 (YAMADA MUNEHARU) (10625164)	東京医科大学・医学部・准教授 (32645)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関